



Ilustração 1: Fármaco

1

Estudo do fármaco Ceftazidima

Análise do comportamento temporal da concentração da ceftazidima no plasma sanguíneo através da aplicação de vários métodos de análise numérica aos modelos mono e bicompartimental

António Ramadas | up201303568 | MIEIC | MNUM | Grupo 5
Miguel Botelho | up201304828 | MIEIC | MNUM | Grupo 5
Pedro Silva | up201306032 | MIEIC | MNUM | Grupo 5

¹ Direitos de utilização: Reutilização comercial sem modificação. Imagem retirada de:
<http://bancaynegocios.com/farmaco-de-amgen-para-la-leucemia-costara-178-000-dolares/>

Índice

<u>Introdução</u>	Página 2
<u>Função D(t)</u>	Página 3
<u>Modelo Monocompartimental</u>	Página 4
• Função a ser estudada	Página 4
• Método de Euler Simples	Página 4
• Método de Euler Modificado	Página 4
• Conclusão do estudo dos métodos	Página 5
<u>Modelo Bicompartimental</u>	Página 6
• Funções a serem estudadas	Página 6
• Análise da constante de absorção (K_a).....	Página 6
○ Método de Bisseção	Página 6
○ Método da Corda	Página 6
○ Método de Newton	Página 7
○ Conclusão do estudo dos métodos.....	Página 7
• Análise dos compartimentos.....	Página 8
○ Método de Euler em Sistemas de equações	Página 8
○ Método de Runge-Kutta (4ª Ordem).....	Página 9
○ Conclusão do estudo dos métodos.....	Página 9
• Conclusão do estudo dos métodos	Página 9
<u>Conclusão geral</u>	Página 9

Introdução

Com este relatório mostraremos a análise ao fármaco ceftazidima através de duas abordagens diferentes, isto é, iremos estudar os modelos mono e bi-compartimentais com diferentes métodos e iremos comparar ambos a fim de saber qual é o modelo mais “real”, ou seja, o modelo que melhor se coaduna com a realidade e produz melhores resultados.

“Os modelos farmacocinéticos permitem estudar, simular e fazer previsões da resposta do organismo a diferentes dosagens de fármacos.” Por conseguinte, o modelo monocompartimental é uma abordagem mais simples que “condensa todo o corpo humano (órgãos, tecidos e plasma sanguíneo), com uma entrada (unificadora de todas as vias de administração) e uma saída (que reúne todos os meios excretórios)”². Como o corpo humano é mais complexo do que esta “simples” fórmula, este modelo irá, à partida, apresentar um erro demasiado grande para fornecer uma “boa” avaliação. Com esta grande desvantagem, a comunidade científica rejeita este modelo e aceita um outro mais complexo e preciso, ou seja, o modelo bicompartimental. Este modelo “considera dois grandes compartimentos: o compartimento central que representa o meio pelo qual o fármaco entra no organismo (incluindo as vias de administração e de incorporação gastro-intestinal, transdermal ou pulmonar) e, o segundo compartimento representado pelo plasma sanguíneo.”³

De realçar ainda que o nosso fármaco é aplicado pela via intravenosa uma única vez e o tratamento prolonga-se por 3 dias. A toma do fármaco é feita passada 4 horas do início do tratamento. Arbitramos este valor para termos um intervalo (apesar de reduzido) para ver a concentração no plasma sanguíneo na ausência do fármaco e para melhor ver como a função se comporta.

Antes de finalizar, de salientar que a análise foi feita através foi feita através da linguagem computacional C++ e ainda foi complementada pelo Excel para melhor compreensão e fácil análise. Os passos foram de a cada hora, a cada 2 horas e a cada 4 horas. De forma a o relatório ser mais sucinto, apenas vamos referir a análise do melhor passo (o mais preciso), isto é, a cada hora.

Em suma, é possível referir que nenhum dos modelos consegue detalhar toda a complexidade inerente ao corpo humano. Contudo, irá ser feita uma análise a ambos os modelos com esta ideia implementada ‘à priori’ do estudo através dos diversos métodos. Nestes métodos a precisão foi de 5 casas decimais.

² 1,2 – Trabalho de Grupo – 2ª Fase, Métodos Numéricos, Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

Função D(t)

Ambos os modelos exigem o uso de uma função que quantifique a dose administrada como função do tempo. Esta função $D(t)$ tem que ser em “forma de pedestal estreito, em que a administração é feita num tempo muito curto, com amplitude elevada e com início e fim muito bruscos – que pode aproximar-se a um impulso”⁴. Com esta descrição, a função Delta de Dirac parece ser a mais ajustada conforme mostra o gráfico seguinte:

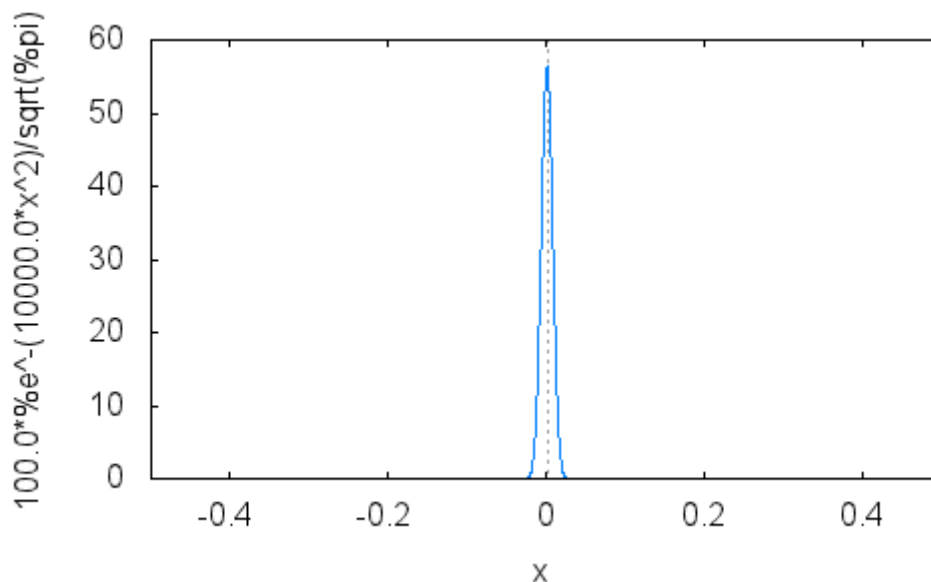


Gráfico 1: Aproximação da função Delta de Dirac

Contudo, a função é possível ser aproximada por um impulso, ou seja,

$$D(t) = \begin{cases} 1000 \text{ mg}, & t = 4 * 60 \\ 0, & t \neq 4 * 60 \end{cases}$$

em que o t é o tempo em minutos. Graficamente, esta função adequa-se melhor à descrição da função, não é perdida precisão (não são feitos arredondamentos) e é numericamente mais simples. Assim $D(t)$ é igual a 1000 uma única vez nos três dias e é feita após as primeiras 4 horas do início do tratamento.

⁴ Trabalho de Grupo – 2ª Fase, Métodos Numéricos, Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

Modelo Monocomportimental

Vamos proceder agora à análise do modelo monocompartimental:

Função a ser estudada

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{D(t) - K_e C_p}{V_{ap}}$$

- t em minutos;
- $K_e = 0,00183$ ml/min
- $V_{ap} = 3150$ ml
- $C_p = ?$ mg/ml (concentração do fármaco no plasma)

Método de Euler Simples

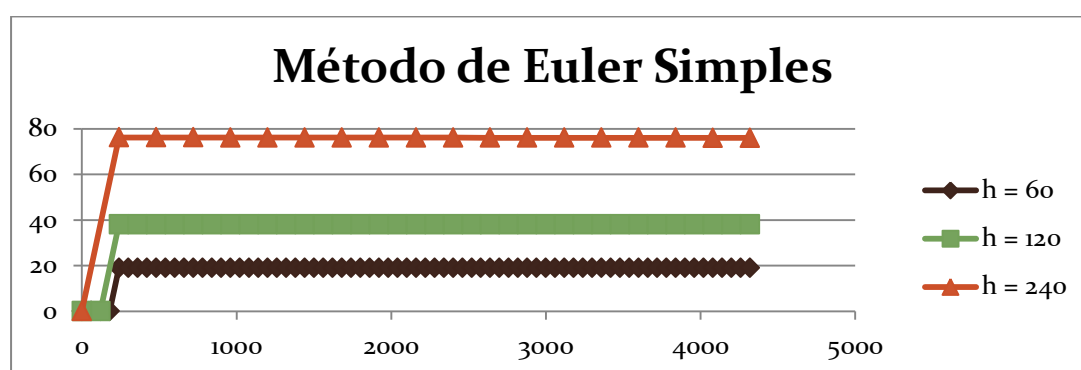


Gráfico 2, Método de Euler Simples para o modelo monocompartimental

Como se pode constatar, os diferentes passos apresentam resultados claramente diferentes que, apesar de precisos, o passo a cada 60 min apresenta uma melhor definição. Para este passo, a estimativa para o erro foi de 0,000662397 (bastante pequeno, ou seja, é um bom método com uma pequena margem de erro) e o quociente de convergência é 2 (o melhor resultado que é possível alcançar). Assim, este método converge com a função.

Método de Euler Modificado

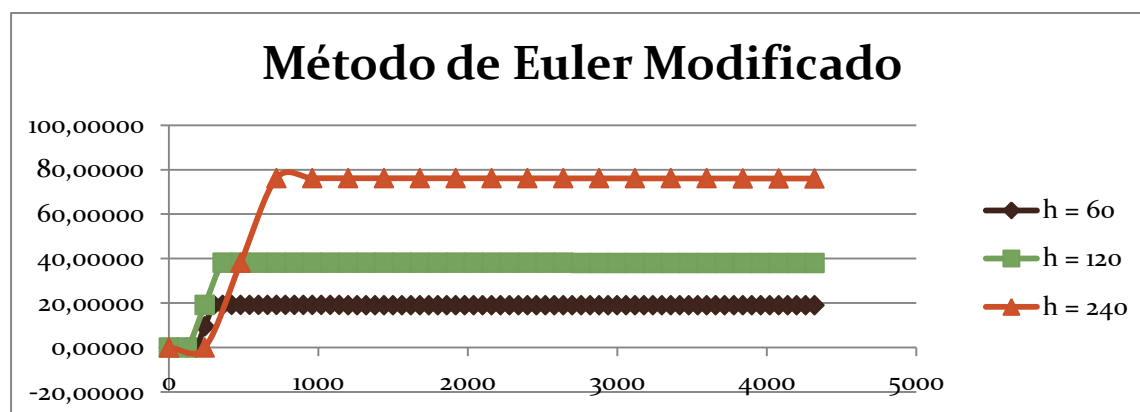


Gráfico 3, Método de Euler Modificado para o modelo monocompartimental

Este método revela ser preciso para esta função.

Conclusão do estudo dos métodos

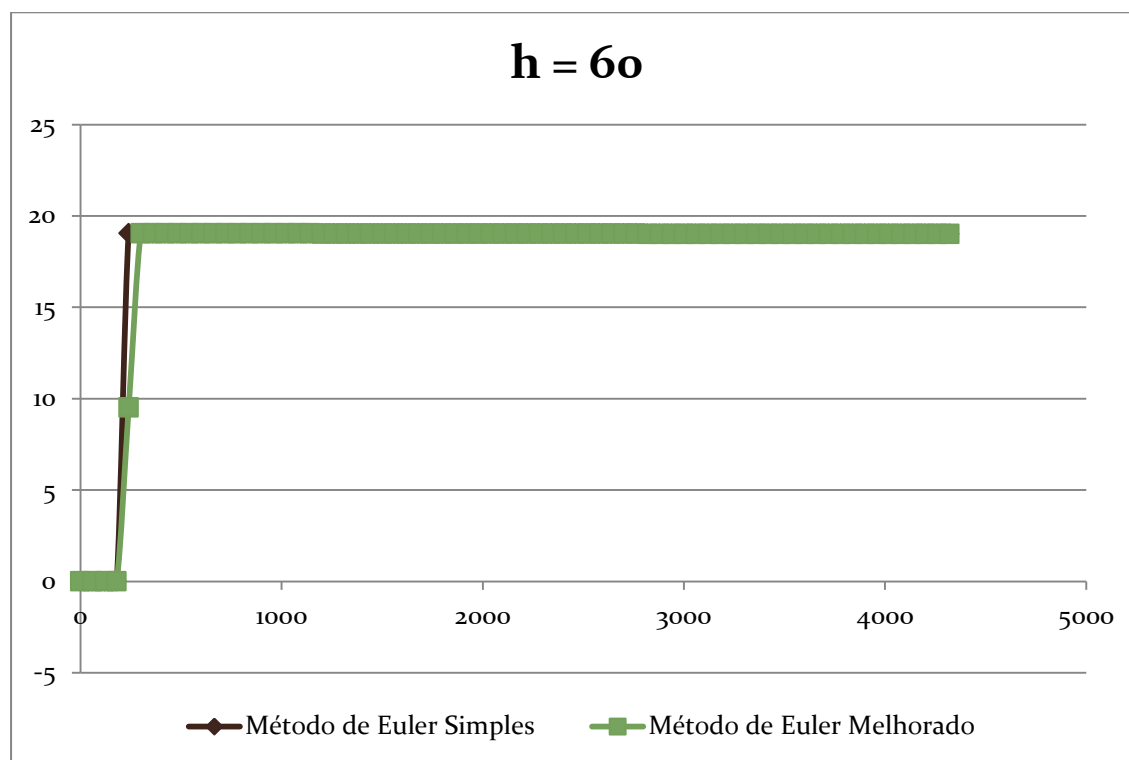


Gráfico 4, Comparação dos métodos Euler Simples e Euler Modificado

A rápida subida é fruto da toma do fármaco ser apenas feita 4 horas após o início do tratamento. Graficamente, ambos os métodos têm comportamentos semelhantes, mas o método de Euler Simples acaba por ser mais rápido a atingir um valor quase constante (aproximadamente 19). Dada a complexidade superior do método de Euler Modificado em relação ao outro método, o método de Euler Simples é o mais eficiente (temporalmente) e preciso. Dada a estimativa para o erro e o quociente de convergência deste método, revelou ser desnecessário fazer a análise pelo método de Runge-Kutta. Em suma, $C_p \approx 19$ mg/ml.

Modelo Bicompartimental

Vamos proceder agora à análise do modelo bicompartimental:

Análise da constante de absorção (Ka)

○ Função a ser estudada

$$Ka * e^{-Ka * t_{max}} - Ket * e^{-ket * t_{max}} = f(Ka)$$

- $Ka = ? \text{ min}^{-1}$
- $t_{max} = 5 \text{ min}$
- $ke = Ket / Vap = 0.00183$

Esta função tem dois zeros.

○ Método de Bissecção

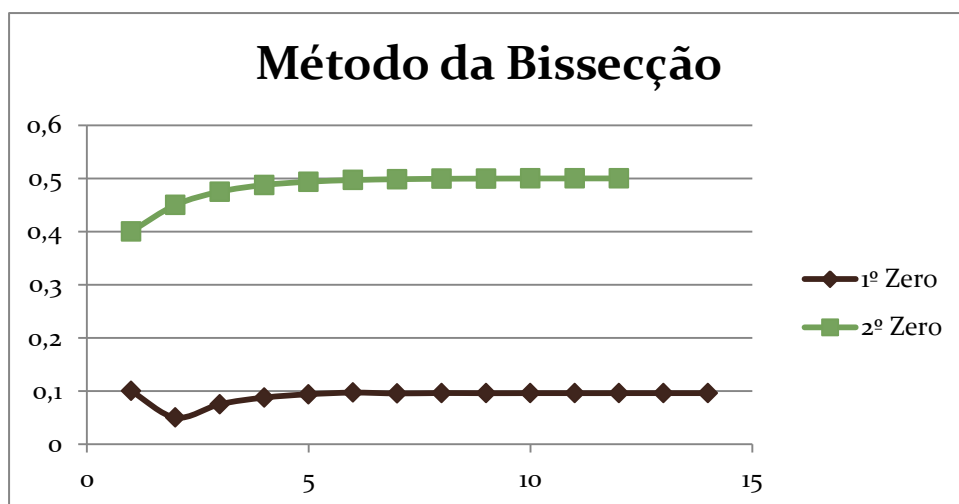


Gráfico 5: Método da Bissecção para o modelo bicompartimental

1º Zero ≈ 0.0959

2º Zero ≈ 0.5

○ Método da Corda

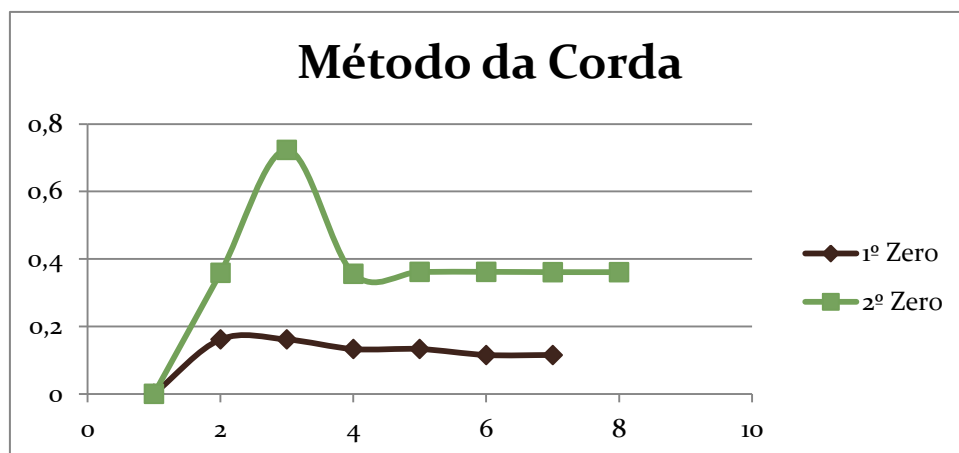


Gráfico 6: Método da Corda para o modelo bicompartimental

1º Zero ≈ 0.1155

2º Zero ≈ 0.361

○ Método de Newton

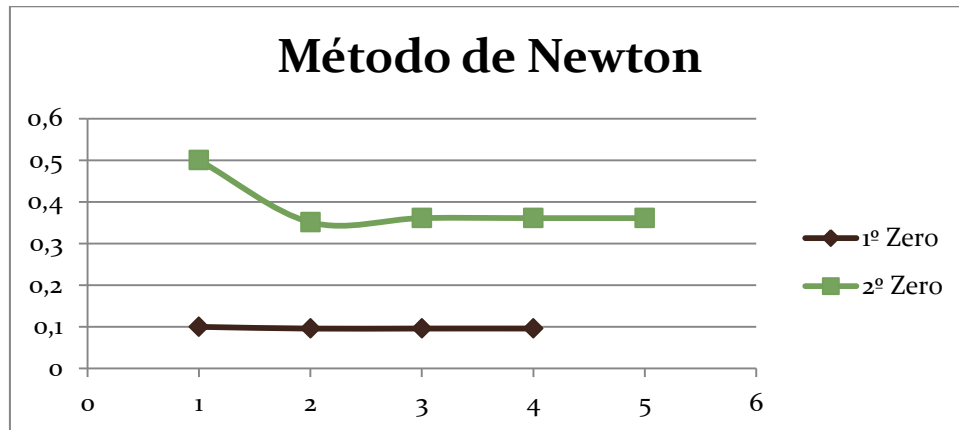


Gráfico 7: Método de Newton para o modelo bicompartimental

1º Zero ≈ 0.0959

2º Zero ≈ 0.361

○ Conclusão do estudo dos métodos

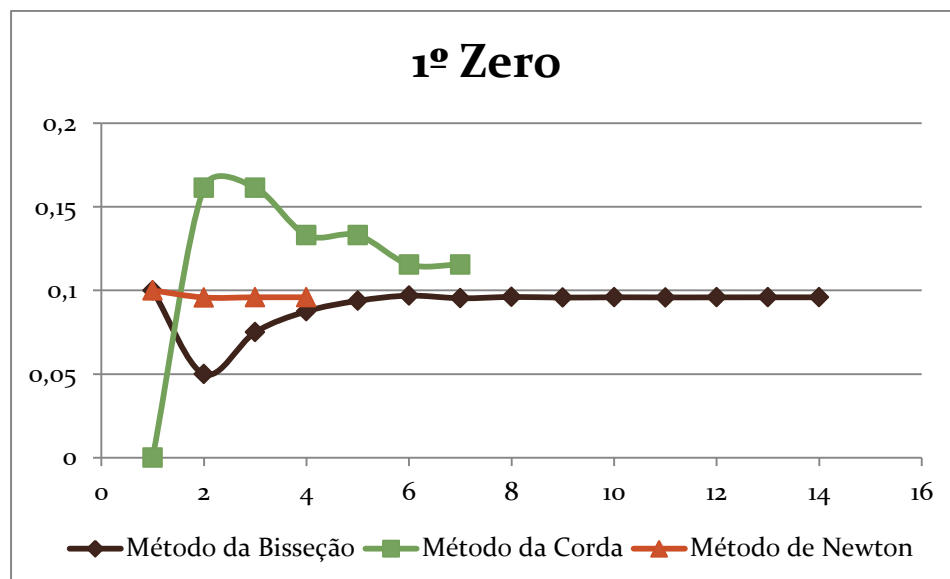


Gráfico 8: Comparação dos Métodos da Bissecção, da Corda e de Newton para o 1º Zero de Ka.

No primeiro zero obtemos resultados um pouco dispares, mas como dois dos métodos tendem para o mesmo valor, é possível afirmar que 1º Zero ≈ 0.0959 , isto é, o valor obtido pelo Método de Newton mostrou ser o melhor método para calcular o 1º Zero, pois é o que usa menos iterações para chegar ao mesmo valor que o outro método que demorou mais.

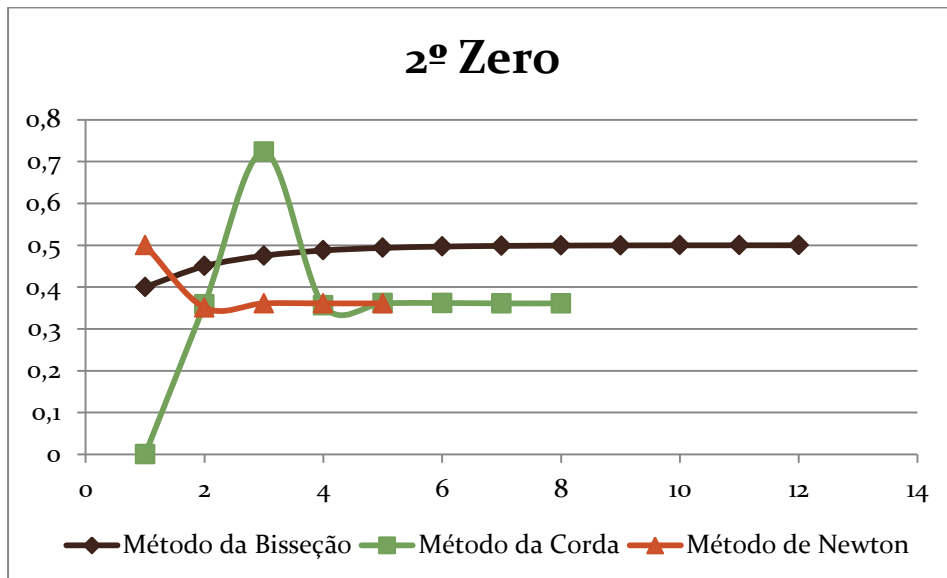


Gráfico 9: Comparação dos Métodos da Bissecção, da Corda e de Newton para o 2º Zero de Ka.

No segundo zero obtemos valores também dispares, mas, novamente, o método de Newton mostrou ser o mais eficiente em relação ao Método da Corda (menos iterações e o mesmo resultado). Assim, o valor do 2º Zero é 0,361

Análise dos compartimentos

○ Função a ser estudada

$$\begin{cases} \frac{dm_i}{dt} = D(t) - Ka * m_i \\ \frac{dm_p}{dt} = Ka * m_i - Ket * m_p \end{cases}$$

- $Ka = 0,0957 \vee Ka = 0,3614$
- $Ket = 0,0959 \text{ h}^{-1}$

○ Método de Euler em Sistemas de equações

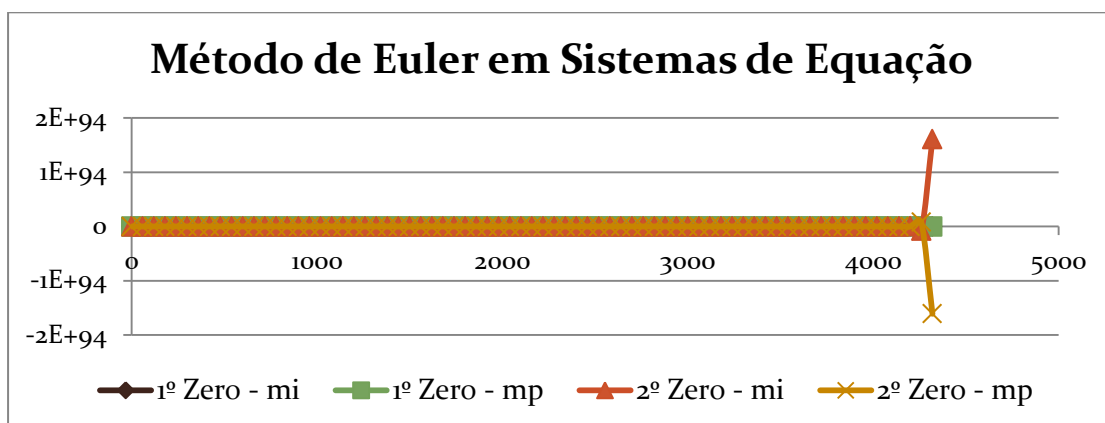


Gráfico 10: Método de Euler em Sistemas de Equação para diferentes Ka.

$$Ka = 0,0959: \quad m_i = 6,57923 * 10^{50} \quad m_p = -5,415 * 10^{52}$$

$$Ka = 0,361: \quad m_i = 1,6107 * 10^{94} \quad m_p = -1,6107 * 10^{-94}$$

○ Método de Runge-Kutta (4ª Ordem)

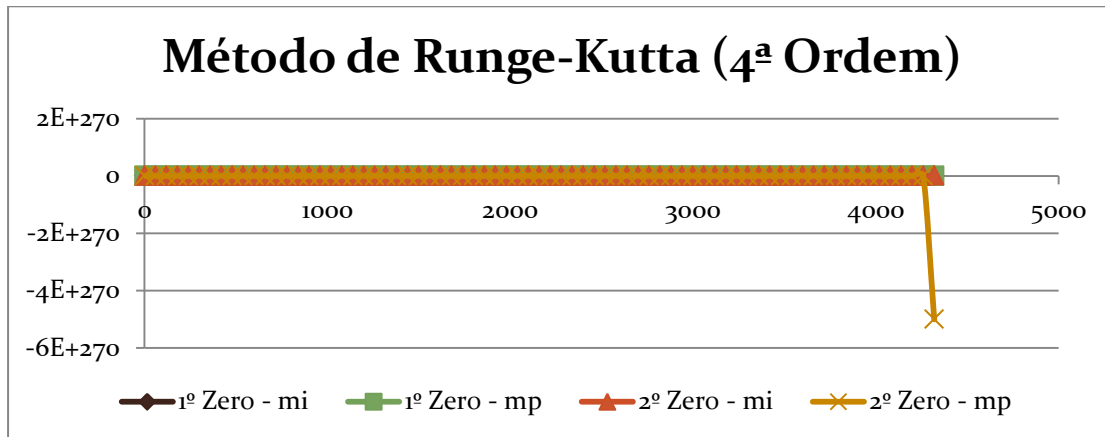


Gráfico 11: Método de Runge-Kutta para diferentes Ka .

$$Ka = 0.0959: \quad mi = -3.1342 * 10^{99} \quad mp = 9.3737 * 10^{101}$$

$$Ka = 0.361: \quad mi = 1.70 * 10^{268} \quad mp = -5 * 10^{270}$$

○ Conclusão do estudo dos métodos

Esta conclusão não se fará acompanhar de um gráfico, pois devido aos extremos serem extremamente distantes, o gráfico iria ser de difícil compreensão (mais difícil do que os gráficos para cada método). Para todos os mi e mp que são negativos consideramos que estes devem ser rejeitados, pois a massa nunca pode ser negativa. Assim, com o Método de Euler só conseguimos calcular o mi (para os dois Ka) e com o Método de Runge-Kutta conseguimos calcular um mi e um mp (para Ka diferente). Pelos resultados serem tão desfasados, apenas conseguimos saber que estes valores são efetivamente grandes. Não foi feita a análise para os outros métodos, pois iriam produzir resultados também enormes.

Conclusão do estudo dos métodos

Comparando ambos os modelos apenas podemos concluir que existem grandes diferenças e que é difícil saber qual o modelo mais correto (apesar de já se saber a resposta), pois, enquanto o modelo monocompartimental parece ser mais preciso, o modelo bicompartimental apresenta valores inesperadamente grotescos e como sabíamos à partida que este era o melhor, não o conseguimos justificar (talvez pelos valores serem tão altos). Relativamente à eficiência computacional da implementação informática consideramos que existem métodos que têm uma elevada complexidade temporal devido ao elevado número de iterações. Face à precisão foram usadas as variáveis 'double' da linguagem C++ para todos os valores (15 casas decimais).